

07. 7. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 26 AUG 2004

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2004年 1月29日

出 願 番 号
Application Number: 特願2004-021808
[ST. 10/C]: [JP 2004-021808]

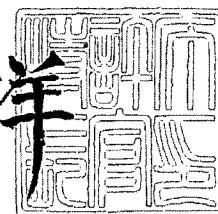
出 願 人
Applicant(s): 大塚製薬株式会社
学校法人 聖マリアンナ医科大学

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



出証番号 出証特2004-3072441

【書類名】 特許願
【整理番号】 193363
【提出日】 平成16年 1月29日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 31/4704
A61P 1/00

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町中喜来字稲本 5 5 - 2 5
【氏名】 長本 尚

【発明者】
【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野 4 6 3 - 3 0 大塚製薬今切寮 E -
2 0 5
【氏名】 小橋 真之

【特許出願人】
【識別番号】 000206956
【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】
【識別番号】 100068526
【弁理士】
【氏名又は名称】 田村 恭生
【電話番号】 06-6949-1261
【ファクシミリ番号】 06-6949-0361

【選任した代理人】
【識別番号】 100126778
【弁理士】
【氏名又は名称】 品川 永敏
【電話番号】 06-6949-1261
【ファクシミリ番号】 06-6949-0361

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 223643
【納付金額】 21,000円

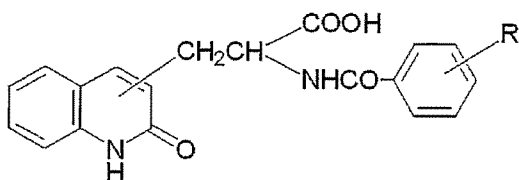
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0311699

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式

【化 1】



〔式中、Rはハロゲン原子を示し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位又は4位であり、カルボスチリル骨格の3位と4位の結合は一重結合又は二重結合を示す〕で表されるカルボスチリル化合物又はその塩を有効成分とする唾液分泌促進用医薬組成物。

【請求項 2】

有効成分が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸又はその塩である請求項1記載の唾液分泌促進用医薬組成物。

【書類名】明細書

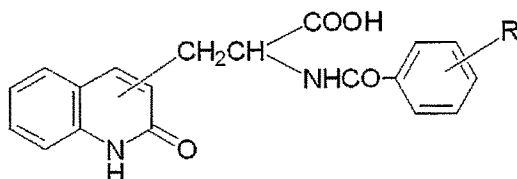
【発明の名称】唾液分泌促進用医薬組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、唾液分泌促進用医薬組成物に関する。更に詳しくは、一般式（1）

【化1】



〔式中、Rはハロゲン原子を示し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位又は4位であり、カルボスチリル骨格の3位と4位の結合は一重結合又は二重結合を示す〕で表されるカルボスチリル化合物又はその塩、好ましくは、2-（4-クロロベンゾイルアミノ）-3-（2-キノロン-4-イル）プロピオン酸又はその塩を有効成分とする唾液分泌促進用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

唾液は口腔内の環境、口腔機能などの維持に重要な役割を果たしている。即ち、食物摂取機能と口腔環境維持機能があり、食物摂取機能においては食塊形成や消化酵素作用といった消化活動、又、味物質の可溶化やガスチンの分泌による味覚の維持作用を有し、口腔環境維持機能においては、歯や粘膜の自浄作用、歯の再石灰化作用、抗菌作用、免疫作用、成長因子等による組織修復促進作用、抗炎症作用を有している。

近年、様々な要因によって唾液分泌の低下を訴える患者が増加しており、その治療に対する社会的欲求が高まっている。唾液分泌低下は、放射線療法や耳下腺炎のような唾液腺自身の異常に加え、バセドウ氏病、糖尿病などの代謝性疾患、また膠原病などの疾患に伴って認められ、更にはストレス要因や種々の薬剤の副作用によるものがある。近年の人口の高齢化に伴い、唾液腺機能の加齢による低下に加え、高齢者の有する併発疾患に対する各種薬物療法の結果として唾液分泌の低下を訴える患者がますます増加するものと考えられている。

唾液分泌低下は、口腔内の乾燥の結果、舌が発赤して、時にひびが入り、摂食時に痛みを訴え、咀嚼、嚥下困難をきたす。更に口腔内の違和感や、味覚、構音に障害を引き起こし、義歯不安定、う触、歯周炎の発症、口内炎、肺炎、消化機能の低下をも招来することが知られている。

唾液分泌の低下に対する治療方法としては、人工唾液の局所適用があるが一時的限定的な効果しか得られない。唾液分泌促進剤としてはアネトールトリチオンや塩酸セビメリンがあるが、効果が不安定であったり、副作用が懸念されるなどの問題があり、新しい治療剤の開発が望まれている。

【0003】

上記一般式（1）で示されるカルボスチリル化合物及びその製法は特許文献1に記載されており、それらが抗潰瘍剤として有用であることが記載されている。更に、特許文献2にはそれらの化合物が胃炎治療剤として有用であること、特許文献3には抗糖尿病薬として有用であること、特許文献4にはソマトスタチン増加作用又は低下抑制作用を有すること、特許文献5には腸粘膜障害保護剤として有用であること、特許文献6にはウレアーゼ阻害剤として有用であること、特許文献7にはインターロイキン-8阻害剤として有用であること、特許文献8には発癌抑制剤として有用であること、特許文献9には眼疾患治療剤として有用であること、特許文献10にはADP-リボシル化阻害剤として有用であること、特許文献11には生体内毒素型細菌性感染症治療剤として有用であること、特許文献12にはNADアーゼ阻害剤として有用であること等本願発明化合物が様々な疾患に有

用であることが記載されている。

【特許文献1】特公昭63-35623号公報

【特許文献2】特開平3-74329号公報

【特許文献3】特開平5-148143号公報

【特許文献4】特開平6-509587号公報

【特許文献5】特開平6-211662号公報

【特許文献6】特開平7-101862号公報

【特許文献7】特開平8-12578号公報

【特許文献8】特開平9-71532号公報

【特許文献9】特開平9-301866号公報

【特許文献10】特開平10-231246号公報

【特許文献11】特開平10-231247号公報

【特許文献12】特開平11-228413号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上述のとおり、唾液分泌機能の低下は口腔内衛生上、さらには増加が著しい高齢者の生活の質を改善する目的からも大きな問題であり、より有効な唾液分泌促進剤の開発が望まれている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは、唾液分泌促進作用を有する新しい薬物を見出すべく種々研究を重ねた結果、前記一般式(1)で表されるカルボスチリル化合物、なかんずく2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸又はその塩が唾液分泌促進作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、前記一般式(1)で表されるカルボスチリル化合物またはその医薬上許容される塩を有効成分とする唾液分泌促進用医薬組成物、特に唾液分泌低下を示す患者の予防及び治療に有用な医薬組成物を提供するものである。本発明の医薬組成物は下記の態様のものを含む。

【0006】

1. 一般式(1)で表されるカルボスチリル化合物又はその塩を有効成分とする唾液分泌促進用医薬組成物。
2. 一般式(1)で表されるカルボスチリル化合物又はその塩を有効成分とする含嗽用医薬組成物を除く唾液分泌促進用医薬組成物。
3. 一般式(1)で表されるカルボスチリル化合物又はその塩を有効成分とする唾液分泌促進用全身投与用医薬組成物。
4. 全身投与用医薬組成物が経口医薬組成物である上記3記載の医薬組成物。
5. 全身投与用医薬組成物が注射用医薬組成物である上記3記載の医薬組成物。
6. 有効成分が2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸又はその塩である上記1～5のいずれかに記載の唾液分泌促進用医薬組成物。
7. 唾液分泌促進用医薬組成物が口腔乾燥症の予防及び治療薬である上記1～5記載の唾液分泌促進用医薬組成物。
8. 唾液分泌促進用医薬組成物が口腔乾燥症の予防及び治療薬である上記6項記載の唾液分泌促進用医薬組成物。

【0007】

本発明の唾液分泌促進用医薬組成物は、前記一般式(I)で示されるカルボスチリル誘導体またはその塩を有効成分とし、一般的な医薬製剤の形態に調製される。そのような製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目

的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、エアゾール剤、シロップ剤などが挙げられる。また、樹脂などに配合して徐放性を高めて使用することもできる。本発明の唾液分泌促進用医薬組成物は、全身投与用医薬組成物、例えば錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、シロップ剤及びカプセル剤等の経口用医薬組成物にするのが特に好ましい。

【0008】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、キシリトール、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの吸収促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じ通常のカプセルを施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0009】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば、ブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナラン、カンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドなどを挙げることができる。カプセル剤は、常法に従い、上記で例示した各種担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル、ヒドロキシプロピルメチルセルロースカプセル、(HPMCカプセル)などに充填して調製される。

【0010】

注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤または懸濁剤として調製され、それらは、通常、殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましい。これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを該注射剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを、更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該注射剤中に含有せしめてもよい。

【0011】

エアゾール剤は、通常、殺菌された液剤または懸濁剤とし、これに噴射剤を配合して調製される。これら液剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものすべて使用でき、例えば上記注射剤で挙げたものを例示できる。噴射剤としては、この分野において慣用されているものすべて使用でき、例えば、フロン12等の塩化フッ化炭素、フロン123等の液化ガス噴射剤、さらに窒素、炭酸ガス等の圧縮ガス噴射剤が挙げられる。またこのエアゾール剤には、通常の溶解補助剤、緩衝剤など、更に必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などを含有せしめて

もよい。

【0012】

本発明の医薬組成物に含有されるべきカルボスチリル誘導体 (I) またはその塩の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中 1~70 重量%、好ましくは 5~50 重量%である。唾液分泌促進用医薬組成物としてとくに好ましい経口用製剤の場合は、通常、製剤組成物全量当り約 0.005~5 重量%、好ましくは 0.01~3 重量%とするのが良い。また、投与方法には特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、シロップ剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独であるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与され、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0013】

本発明の薬物の投与量は、投与方法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度により適宜選択されるが、通常カルボスチリル誘導体 (I) またはその塩の量は 1 日当り体重 1 kg 当り 0.01~50 mg とするのがよい、また、投与単位形態中に有効成分を 1~1000 mg 含有せしめるのがよい。

【発明の効果】

【0014】

本発明の唾液分泌促進用組成物は、唾液分泌機能の低下した患者に投与することにより唾液分泌を促進することができ、そのため本発明の医薬組成物は口腔乾燥感又は口腔内灼熱感、味覚異常、舌痛症、歯周病等種々の口腔内疾病をひき起こす原因となる口腔乾燥症または唾液分泌低下の予防または治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

本発明の唾液分泌促進用医薬組成物は上述のとおり種々の形態で調製され、使用に供されるが、さらに具体的な態様について実施例を挙げて以下に説明する。ただし、本発明の医薬組成物はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0016】

つぎに製剤例および薬理実験を挙げて本発明の唾液分泌促進用医薬組成物およびその効果についてさらに具体的に説明する。

【0017】

製剤例 1

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル)プロピオン酸	150 g
アピセル (商標名, 旭化成 (株) 製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
メタノール	40 g

本発明化合物、アピセル、コーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣 R10 mm のキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油およびメタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ないフィルムコーティング錠を製造する。

【0018】

製剤例 2

2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン

ー４－イル) プロピオン酸	150 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸二カルシウム	70.0 g
プルロニック F-68	30.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス 1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス 6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ラウリル硫酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

【0019】

本発明化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニック F-68 およびラウリル硫酸ナトリウムを混合する。上記混合物を No. 60 スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス 1500 および 6000 を含むアルコール性溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。No. 10 スクリーンを通過させ、トレイに入れ 100℃ のオーブンで 12～14 時間乾燥する。乾燥粒子を No. 16 スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウムおよび乾燥ステアリン酸マグネシウムを加え混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数ワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸くかつ滑かにするためにさらに下塗り層および平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0020】

製剤例 3

2- (4-クロルベンゾイルアミノ) -3- (2-キノロン	
ー４－イル) プロピオン酸	5 g
ポリエチレングリコール (分子量: 4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチルーパラベン	0.18 g
プロピルーパラベン	0.02 g
注射用蒸留水	10.0 ml

【0021】

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを攪拌しながら 80℃ で上記の約半量の蒸留水に溶解する。得られた溶液を 40℃ まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解する。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌濾過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

【実験例 1】

【0022】

下記のようにして、本発明の化合物の麻酔ラットにおける唾液分泌に対する作用を調べた。

【0023】

実験方法:

1) 実験モデルの作製: 唾液分泌を検討するモデルはマスナガらの方法 (Masunaga, H., et al., Long-lasting salivation induced by a novel Muscarinic receptor agonist S

NI-201 in rats and dogs. Eur. J. Pharmacol., 339: 1-9, 1997) を参考にして作製した。

すなわち、ラットを試験実施前日より絶食（但し水分摂取に関しては自由飲水）し、ネンブタールで麻酔を行った。仰向けに寝かし、頸部を正中切開した後、6Fr. のアトム栄養カテーテルを気管に挿入し気道を確保した。次に薬剤投与を行うために10 μ /mLヘパリン/生理食塩水を満たしたポリエチレンチューブ (Polyethylene tube SP55 Natsume) を頸静脈に挿入した。

2) 唾液分泌量の測定: 被験薬物として供試化合物 (2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(2-キノロン-4-イル) プロピオン酸; 一般名レバミピド) の0.03mg/mLまたは0.1mg/mLの2%炭酸水素ナトリウム水溶液および対照溶液として溶媒 (2%炭酸水素ナトリウム水溶液) を用い、これら被験薬物および対照溶液を1mL/kgの容量で頸静脈に挿入したポリエチレンチューブを介して静脈内投与した。その後、10分間隔で20分間、綿球を用いて分泌唾液量を測定し、その間の総唾液分泌量から1分間当たりの分泌量を計算した。

上記の測定において、分泌された唾液量は、予め秤量した乾燥綿 (綿球) をラット口腔内に挿入し、10分ごとに新しい綿球と交換し、口腔内挿入前後の重量差から分泌唾液量を計算する方法を用いた。

【0024】

結果: 上記の溶媒投与群 (5匹)、0.03mg/kg供試化合物投与群 (5匹)、0.1mg/kg供試化合物投与群 (4匹) において測定された唾液分泌量の平均を求め、溶媒投与群を100%として供試化合物投与群の百分率を求めた。その結果を表1に示す。

表1に示すとおり、溶媒投与群の唾液分泌量の平均値 \pm 標準誤差は0.128 \pm 0.008mg/分 (n=5) であり、0.03および0.1mg/kg供試化合物投与群の唾液分泌量は、それぞれ0.262 \pm 0.084mg/分 (n=5)、0.305 \pm 0.097mg/分 (n=4) であった。従って、供試化合物を0.03あるいは0.1mg/kg静脈内投与することにより、溶媒投与群に対し、205%、239%の唾液分泌量が観察された。

【0025】

【表1】

	唾液分泌量	
	(mg/分)	(%)
溶媒投与群 (n=5)	0.128 \pm 0.008	100
0.03mg/kg供試化合物投与群 (n=5)	0.262 \pm 0.084	205
0.1mg/kg供試化合物投与群 (n=4)	0.305 \pm 0.097	239

唾液分泌量は測定値 (mg/分) を平均値 \pm 標準誤差で示し、溶媒投与群との比較を%で示した。

【0026】

結論:

上記実験結果から明らかなように、麻酔ラットに供試化合物を静脈内投与することにより用量依存的に唾液分泌量が増加した。供試化合物を全身投与することにより唾液分泌促進作用が立証された。

【実験例2】

【0027】

下記のように無麻酔ラットにおける胃内投与における唾液分泌に対する作用を調べた。

【0028】

実験方法:

無麻酔ラットを用いて、食道に留置した憩室に覚醒下4時間嚥下された唾液を採取し唾液分泌量 (g) を測定した。

ベヒクル (0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液) またはレバミピド10, 30又は100mg/kgを食道憩室設置手術時に単回胃内投与した結果、唾液分泌量の平均値 \pm 標準

誤差は、ベヒクル群で、 $0.88 \pm 0.23\text{g}$ ($n=7$)、レバミピド10mg/kg投与群 $0.99 \pm 0.21\text{g}$ ($n=8$)、レバミピド30mg/kg投与群で $1.37 \pm 0.26\text{g}$ ($n=7$) およびレバミピド100mg/kg投与群で $1.72 \pm 0.40\text{g}$ ($n=8$) であった。

【0029】

結論:

上記実験結果から明らかなように、無麻酔ラットにおいて、レバミピドを胃内投与することにより用量依存的に唾液分泌量が増加した。したがって、本発明の化合物が胃内投与することにより唾液分泌促進作用を有することが立証された。

【産業上の利用可能性】

【0030】

本発明の唾液分泌促進用医薬組成物は、唾液の粘稠感、粘性亢進等の口腔乾燥感又は口腔内灼熱感；味覚異常；嚥下障害等の食物接種困難；舌の発赤、舌乳頭萎縮、平滑舌等の舌痛症、口腔粘膜痛；口腔粘膜の非薄化；口角びらん、カンシダ症、齦蝕症、齦蝕の高度発現、歯周病、口腔粘膜疾患、義歯不適合、義歯性潰瘍等の自浄作用低下による症状または全身症状を伴うこれらの唾液分泌低下を示す患者の予防及び治療に有用である。特にストレス、乾燥、発熱時や高度の嘔吐や下痢時等におこる脱水、高温、口呼吸などの症状としてあらわれ、或いは、薬剤の副作用、放射線治療、唾液腺の外科的切除等の治療の過程で起こり、更には、シェーグレン症候群、関節リウマチ、強皮症、多発性筋炎、全身性エリトマトーデス、糖尿病、腎不全、尿崩症、神経損傷、咀嚼機能の低下、老人性唾液腺の萎縮に伴って起こる口腔乾燥症ないしは唾液分泌低下の予防および治療剤として有用である。

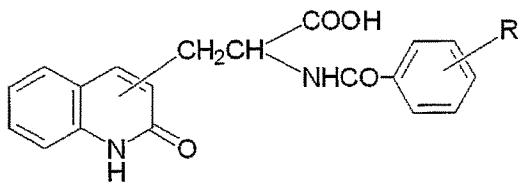
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 新しい唾液分泌促進用医薬組成物を提供する。

【解決手段】 一般式

【化1】



〔式中、Rはハロゲン原子を示し、該カルボスチリル骨格上の置換基の置換位置は3位又は4位であり、カルボスチリル骨格の3位と4位の結合は一重結合又は二重結合を示す〕で表されるカルボスチリル化合物又はその塩を有効成分とする新規な唾液分泌促進用組成物を提供する。

本発明の医薬組成物は唾液分泌を促進する作用を有し、とくに口腔乾燥症または唾液分泌低下の予防・治療剤として有用である。

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書
【整理番号】 193363
【提出日】 平成16年 5月14日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2004- 21808
【補正をする者】
【識別番号】 000206956
【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社
【補正をする者】
【識別番号】 596165589
【氏名又は名称】 学校法人 聖マリアンナ医科大学
【代理人】
【識別番号】 100068526
【弁理士】
【氏名又は名称】 田村 恭生
【電話番号】 06-6949-1261
【ファクシミリ番号】 06-6949-0361
【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【発明者】
【住所又は居所】 徳島県板野郡松茂町中喜来字稲本 5 5 - 2 5
【氏名】 長本 尚
【発明者】
【住所又は居所】 徳島県徳島市川内町加賀須野 4 6 3 - 3 0 大塚製薬今切寮 E -
2 0 5
【氏名】 小橋 真之
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区あざみ野 4 丁目 1 - 2 - 1 0 3
【氏名】 岡 寛
【その他】 出願後に新たな発明者の存在が判明したため。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-021808
受付番号	50400809516
書類名	手続補正書
担当官	楠本 眞 2169
作成日	平成 16 年 6 月 18 日

<認定情報・付加情報>

【補正をする者】

【識別番号】	000206956
【住所又は居所】	東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地
【氏名又は名称】	大塚製薬株式会社

【補正をする者】

【識別番号】	596165589
【住所又は居所】	神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
【氏名又は名称】	学校法人 聖マリアンナ医科大学

【代理人】

申請人	
【識別番号】	100068526
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所
【氏名又は名称】	田村 恭生

【書類名】 出願人名義変更届
【整理番号】 193363
【提出日】 平成16年 5月14日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2004- 21808
【承継人】
 【識別番号】 596165589
 【住所又は居所】 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
 【氏名又は名称】 学校法人 聖マリアンナ医科大学
【承継人代理人】
 【識別番号】 100068526
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 田村 恭生
 【電話番号】 06-6949-1261
 【ファクシミリ番号】 06-6949-0361
【選任した代理人】
 【識別番号】 100126778
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 品川 永敏
 【電話番号】 06-6949-1261
 【ファクシミリ番号】 06-6949-0361
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 223643
 【納付金額】 4,200円
【提出物件の目録】
 【物件名】 委任状 1
 【援用の表示】 平成16年 5月14日提出の包括委任状

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-021808
受付番号	50400809514
書類名	出願人名義変更届
担当官	楠本 眞 2169
作成日	平成 16 年 6 月 18 日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

【識別番号】	596165589
【住所又は居所】	神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
【氏名又は名称】	学校法人 聖マリアンナ医科大学

【承継人代理人】

申請人

【識別番号】	100068526
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所
【氏名又は名称】	田村 恭生

【選任した代理人】

【識別番号】	100126778
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル 青山特許事務所
【氏名又は名称】	品川 永敏

特願 2004-021808

出願人履歴情報

識別番号 [000206956]

1. 変更新月日	1990年 8月27日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区神田司町2丁目9番地
氏 名	大塚製薬株式会社

特願2004-021808

出願人履歴情報

識別番号

[596165589]

1. 変更年月日

1996年11月15日

[変更理由]

新規登録

住 所

神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

氏 名

学校法人 聖マリアンナ医科大学